

Progress of albuin in colorectal cancer

Sen Wang¹ Jipan Liu^{2*}

1. Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

2. Hengshui People's Hospital, Hengshui, Hebei, 053000, China

Abstract

Colorectal cancer (colorectal cancer) is the third most common cancer in the world and the second most mortality. With the change of dietary structure and living habits of Chinese residents, the incidence of colorectal cancer in China is increasing. The weight gain due to high-fat diet and inactivity lifestyle habits seems to be closely related to the development of colorectal cancer. Obesity promotes the development of colorectal cancer through complex pathways, leading to higher mortality of colorectal cancer. Alphinin stimulates appetite and aggravates obesity by stimulating neurons in the hypothalamus and suppressing anorexigenic neurons. Therefore, this systematic review describes the biological functions of leinins and their molecular mechanisms and effects in colorectal cancer.

Keywords

Alphin; colorectal cancer; obesity; diagnostic markers

白脂素在结直肠癌中的研究进展

王森¹ 刘继攀^{2*}

1. 承德医学院, 中国·河北承德 067000

2. 衡水市人民医院, 中国·河北衡水 053000

摘要

结直肠癌(colorectal cancer)是全球第三大常见的癌症,也是死亡率居第二位的癌症。随着我国居民膳食结构和生活习惯的变化,国内结直肠癌发病率呈上升趋势。由于高脂饮食和缺乏运动的生活习惯引起的体重增加,似乎和结直肠癌的发生有着密切关系。肥胖通过复杂的途径促进结直肠癌的发生发展,导致结直肠癌的死亡率更高。白脂素通过激活下丘脑的促食神经元以及抑制厌食神经元,以此刺激食欲和加重肥胖。因此,本文系统综述白脂素的生物学功能及其在结直肠癌中的分子机制和影响。

关键词

白脂素; 结直肠癌; 肥胖; 诊断标志物

1 引言

结直肠癌是消化系统常见恶性肿瘤,据统计我国结直肠癌发病率和病死率分别居恶性肿瘤的第2位和第4位,并呈逐年上升趋势[1],目前临床上针对结直肠癌的治疗以手术为主再辅以放化疗。但是,中晚期结直肠癌患者的死亡率仍高居不下,结直肠癌患者术后死亡率高的很大原因是术后复发率过高[2]。在结直肠癌的诊断及评估预后中,最常用到的生物标志物分别是血清癌胚抗原(CEA)和糖蛋白抗原(CA19-9)[3],目前癌胚抗原是最有效的结直肠癌肿瘤标志物,常被用于结直肠癌的诊断、治疗及预后。糖蛋白

抗原(CA19-9)是在结直肠癌细胞中鉴定出来的粘蛋白样产物,CA19-9在人体血清中水平的增高,对诊断消化道腺癌及结直肠肿瘤具有重要的提示作用,但是相较于癌胚抗原,CA19-9的灵敏度及特异度较低[4]。结肠镜检查加病理检查被认为是金标准,然而,由于其侵入性、费用、饮食限制要求和广泛的肠道准备,其依从率仍然很低[5]。自20世纪90年代以来,诊断为早发性结直肠癌(EOCRC)的年轻患者的比例一直在逐年上升[6]。因此有必要寻找新的分子生物标志物,为结直肠癌的临床诊疗,预后提供新的思路。

白脂素是2016年发现的一种新型脂肪因子,由FBN1编码的c端裂解产物,由白色脂肪组织分泌,以肝脏为目标,使空腹反应性血糖和胰岛素水平升高[7],白脂素与肥胖、胰岛素抵抗(IR)和II型糖尿病(T2DM)等代谢紊乱有关[8]。肥胖通过复杂的途径促进结直肠癌的发展,是结直肠癌(CRC)的独立危险因素[9],II型糖尿病和胰岛素抵抗均有可能导致结直肠癌发病率的增加[10]。所以,研究白脂素在结直肠癌中的表达情况以及了解其与结直肠癌患者生

【作者简介】王森(1997-),男,中国河北衡水人,在读硕士,从事普通外科学研究。

【通讯作者】刘继攀(1976-),男,中国河北衡水人,硕士,主任医师,从事结肠及肛门外科研究。

存与预后的关系,为结直肠癌的预测、诊断和治疗提供新的特异性分子标志物。

2 白脂素与结直肠癌的关系

2.1 白脂素、肥胖和结直肠癌之间的关系

白脂素透过血脑屏障与位于下丘脑的蛋白酪氨酸磷酸酶 δ 受体结合,并依赖钙激活钾通道来激活下丘脑的促食神经元 AgRP 和抑制厌食神经元,以此刺激食欲和加重肥胖 [11],已证明肥胖是结直肠癌 (CRC) 的独立危险因素,而且肥胖被认为可以独立地促进肿瘤的生长 [12]。肥胖在结直肠癌发病和发展的特定阶段表现出驱动性炎症,通过脂肪组织中过量的常量营养素会增加炎症脂肪因子和转化生长因子 β (TGF- β) 的释放,导致肥胖个体慢性炎症,已证实慢性炎症参与了结直肠癌的发生发展 [13]。

2.2 白脂素、II型糖尿病和结直肠癌之间的关系

上述已提及白脂素与 II 型糖尿病之间的联系,II 型糖尿病所表现出的高胰岛素血症、慢性高血糖等特征是导致结肠癌发生的重要作用机制,高血糖状态可以通过激活 AMP 活化激酶 (AMPK)- 双加氧酶 2 (TET2)-DNA 羟甲基化轴,导致肿瘤抑制功能失调,促进结肠癌发生,并且随着 II 型糖尿病病史的延长,慢性高血糖可以通过糖基化生物分子使晚期糖基化终产物 AGEs 浓度升高,导致与 AGEs 受体 (RAGE) 结合增加,RAGE 的激活增加了基质细胞细胞因子 / 趋化因子的分泌,最终导致炎症细胞的募集和激活并进入肿瘤微环境。炎症细胞分泌的炎症因子通过自分泌和旁分泌激活巨噬细胞和肠内分泌细胞的致癌信号通路刺激癌变发生 [14]。流行病学研究结果表明,II 型糖尿病是结直肠癌的危险因素,20%-40% 的 II 型糖尿病患者存在结直肠癌风险,且预后较差 [15],II 型糖尿病的特点是对胰岛素不敏感,导致高血糖和高胰岛素血症,由于肿瘤生长的高代谢状态,正常的血糖水平不能够满足癌细胞巨大的能量需求,因此血糖水平可能是影响肿瘤细胞增殖的因素之一。II 型糖尿病患者的高血糖水平,有可能满足癌细胞增殖的能量需求,并且促进癌症的发展。癌细胞的能量代谢特征是“有氧糖酵解”,被称为 Warburg 效应 [9],乳酸是肿瘤有氧糖酵解中的主要代谢产物之一,过量的乳酸还具有其他生理功能,如调节免疫、代谢和血管生成。结直肠癌细胞是产生乳酸的最活跃的癌细胞之一,乳酸水平和结直肠癌的进展之间存在密切联系,乳酸不仅促进了结直肠癌细胞的存活,而且还可以抑制自然杀伤细胞和单核细胞的抗肿瘤作用。在结直肠癌中,乳酸还作为调节因子激活 PI3K-AKT 通路,从而促进肿瘤的进展 [16]。

2.3 白脂素、胰岛素抵抗和结直肠癌之间的关系

白脂素通过激活骨骼肌细胞内的蛋白激酶 C δ 机制,从肌浆网释放钙离子,进一步激活内质网应激炎症通路,引起胰岛素抵抗 [17],胰岛素抵抗导致的体内高胰岛素水平,使机体内胰高血糖素样肽 -1 分泌减少,引起 Wnt/ β -Catenin

信号通路代偿性激活,同时导致癌基因 c-Myc 和 cyclin D1 的表达增加,从而促进了癌细胞增殖以及结肠癌的发展 [14],胰岛素抵抗可能还通过高胰岛素血症、胰岛素样受体 1、氧化应激、核因子 KB 抑制因子激酶 B / 核因子 KB 信号通路、过氧化物酶体增殖物激活受体信号通路等参与结直肠癌的发病机制 [10]。胰岛素抵抗会引起高胰岛素血症和高血糖,胰岛素作为一种强大的有丝分裂原和促肿瘤因子 [9],具有促进细胞增殖和抑制细胞凋亡、增高肿瘤细胞危险性和凋亡抑制的作用 [10]。高血糖、高胰岛素血症和外周胰岛素抵抗三者之间存在显著的相互作用,导致了促进肿瘤生长的低度慢性炎症 [18]。

3 白脂素和其他脂肪因子 (脂联素、瘦素) 在结直肠癌中的作用

脂联素可通过激活蛋白酪氨酸激酶 / 信号转导和转录激活因子,抑制肿瘤细胞的增殖与分化,进而延缓肿瘤生长。瘦素可通过调控肿瘤新生血管生成、抑制肿瘤细胞凋亡、促使结肠上皮细胞间质转化等 [19],白脂素降低了脂联素的释放,增加了瘦素的释放 [20]。所有癌症的主要特征之一是血管生成以及随后的效应:促进肿瘤的生长和发展 [21]。因此,在白脂素对瘦素、脂联素的作用下,促进了结直肠癌的发生发展。

4 白脂素及其受体的作用机制与结直肠癌的关系

白脂素可以激活 OR4M1, toll 样受体 4 (TLR4) 以及蛋白酪氨酸磷酸酶受体 D (PTPRD) [22], TLR-4 与喉癌和乳腺癌的侵袭性肿瘤表型以及黑色素瘤、结直肠癌和前列腺癌的疾病进展有关,蛋白酪氨酸磷酸酶受体 D (PTPRD) 通过 β -catenin/TCF/CD44 信号通路参与结肠癌细胞黏附和迁移 [22],高迁移率族蛋白 1 在黑色素瘤、结直肠癌和胰腺癌中高表达,通过促进细胞迁移、调节细胞粘附特性和修饰细胞外基质成分的能力直接参与肿瘤细胞转移,高迁移率族蛋白 1 也是一种促血管生成的细胞因子,可能通过促进新血管生成来促进肿瘤的生长和进展。

5 白脂素在其他肿瘤中的作用

在其他的恶性肿瘤中,白脂素也起到了促进作用。例如:一、在胰腺癌 (PC) 中,糖尿病患者血糖升高导致的胰岛素水平升高,可能通过胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) 信号传导促进胰腺癌 (PC) 细胞的进展和存活,白脂素是其潜在的早期标志物。二、在基底细胞癌 (BCC) 中,白脂素通过增加超氧化物歧化酶 (SOD2) 的激活来显示抗氧化功能,SOD2 可以通过降低 p53 基因表达来减少细胞凋亡 [18]。三、在鳞状细胞癌 (SCC) 中,白脂素通过间充质干细胞中的 ERK1/2-SOD2 途径减少细胞凋亡,从而对鳞状细胞癌产生促进作用,白脂素也通过 cAMP-pkA 激活导致细胞生长

抑制和凋亡诱导，两者都参与鳞状细胞癌的发展。四、白脂素可能与恶性间皮瘤（MM）有关：白脂素引起胰岛素抵抗，并由于高胰岛素血症和胰岛素抵抗而增加 IGF-1，IGF-1 的增多可能促进了恶性间皮瘤的发展。五、白脂素还通过骨骼肌中的 PKC/SERCA-2 途径和胰腺中的 TLR4/JNK 途径增加炎症，炎症的增加导致了自由基增加，从而增加非黑色素瘤皮肤癌的风险。

6 FBN1 与结直肠癌的关系

上述已提及 FBN1 编码 C 端裂解产物即白脂素。所以在本文的最后对 FBN1 与结直肠癌的关系进行综述。已有研究表明，结肠腺癌中 FBN1 甲基化明显高于健康结肠。FBN1 突变似乎在黑色素瘤、子宫癌、胃癌和结直肠癌中最为常见。FBN1 的高甲基化对结肠癌表现出极好的敏感性和特异性 FBN1 甲基化状态已显示出了生物标志物价值，而且通过构建基因共表达网络并鉴定网络中与复发相关的模块，确定了结肠癌中几个与生存和复发相关的基因。这些基因包括 SERP2、EFEMP2、FBN1、SPARC 和 LINC0219，FBN1 被确定为结肠癌复发相关的分子和预后指标。

7 结语

白脂素引起的代谢紊乱与结直肠癌的发生发展之间似乎存在着密切联系，白脂素不仅参与了能量代谢，还参与了肿瘤的发生和进展。本文系统总结了白脂素引起肥胖、II 型糖尿病和胰岛素抵抗，白脂素与其他脂肪因子（脂联素、瘦素）的作用以及 FBN1 目前在结直肠癌中的价值。这些发现提示，白脂素有可能成为潜在的非侵入性诊断、评估预后的结直肠癌标志物。

参考文献

[1] 巴琴文等, 结直肠癌KRAS基因突变与临床病理及实验室特征的关系分析. 国际检验医学杂志, 2024. 45(24): 第3030-3034页.

[2] Siegel, R.L., et al., Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*, 2017. 67(3): p. 177-193.

[3] Mackiewicz, T., A. Sowa and J. Fichna, Biomarkers for Early Detection of Colitis-associated Colorectal Cancer - Current Concepts, Future Trends. *Curr Drug Targets*, 2021. 22(1): p. 137-145.

[4] 缪永志, RECQL4在直肠癌中的表达及临床意义, 2020, 蚌埠医学院.

[5] Sun, Q. and L. Long, Diagnostic performances of methylated septin9 gene, CEA, CA19-9 and platelet-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer. *BMC Cancer*, 2024. 24(1): p. 906.

[6] Nfonsam, V., et al., Early-Onset Colorectal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*, 2022. 31(2): p. 143-155.

[7] Wang, Y., et al., Plasma Asprosin Concentrations Are Increased in Individuals with Glucose Dysregulation and Correlated with

Insulin Resistance and First-Phase Insulin Secretion. *Mediators Inflamm*, 2018. 2018: p. 9471583.

[8] Kerslake, R., et al., Differential Regulation of Genes by the Glucogenic Hormone Asprosin in Ovarian Cancer. *J Clin Med*, 2022. 11(19).

[9] Kellenberger, L.D. and J. Petrik, Hyperglycemia promotes insulin-independent ovarian tumor growth. *Gynecol Oncol*, 2018. 149(2): p. 361-370.

[10] 周娇群, 孙文辉与许剑民, 胰岛素抵抗与结直肠癌相关性的临床研究. 中国现代医生, 2014. 52(14): 第16-19页.

[11] 张玉玲与隆敏, 新型脂肪因子在肥胖和2型糖尿病中的研究进展. 中国临床研究, 2023. 36(12): 第1769-1775页.

[12] Kellenberger, L.D. and J. Petrik, Hyperglycemia promotes insulin-independent ovarian tumor growth. *Gynecol Oncol*, 2018. 149(2): p. 361-370.

[13] Ayeldeen, G., et al., Signature of micro RNA 146a/215 and IL-6/TGF-beta levels in a cross-link axis between obesity and colorectal cancer. *Noncoding RNA Res*, 2023. 8(2): p. 187-191.

[14] 李娜, 2型糖尿病与结直肠癌相关性分析, 2024, 河北大学.

[15] 牛姝等, 2型糖尿病对结直肠癌组织EGFR和RAGE表达及预后的影响. 河北医药, 2024. 46(22): 第3375-3379页.

[16] Qian, J., et al., Lactic acid promotes metastatic niche formation in bone metastasis of colorectal cancer. *Cell Commun Signal*, 2021. 19(1): p. 9.

[17] Uzun, M., et al., Asprosin, irisin, and meteorin-like protein immunoreactivity in different stages of colorectal adenocarcinoma. *Pathol Res Pract*, 2023. 245: p. 154432.

[18] Kocaman, N., et al., Two Novel Biomarker Candidates for Differentiating Basal Cell Carcinoma from Trichoblastoma; Asprosin and Meteorin Like Peptide. *Tissue Cell*, 2022. 76: p. 101752.

[19] 赵艳鑫与邝雨洁, 瘦素联合脂联素鉴别诊断结直肠癌与结肠腺瘤的价值分析. 中国肛肠病杂志, 2023. 43(05): 第19-21页.

[20] Mazur-Bialy, A.I., Asprosin Enhances Cytokine Production by a Co-Culture of Fully Differentiated Mature Adipocytes and Macrophages Leading to the Exacerbation of the Condition Typical of Obesity-Related Inflammation. *Int J Mol Sci*, 2023. 24(6).

[21] Bakshi, H.A., et al., Crocin Inhibits Angiogenesis and Metastasis in Colon Cancer via TNF-alpha/NF-kB/VEGF Pathways. *Cells*, 2022. 11(9).

[22] Orton, S., et al., In Silico and In Vitro Mapping of Receptor-Type Protein Tyrosine Phosphatase Receptor Type D in Health and Disease: Implications for Asprosin Signalling in Endometrial Cancer and Neuroblastoma. *Cancers (Basel)*, 2024. 16(3).